

PATENTE DE INVENCION

Case 600/6248/III.

3700/TC/SJ.

387605



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>c</u> <u>B</u>

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17  $\alpha$ -(ALQUILO  
INFERIOR)ALENIL-CARBINOLES.

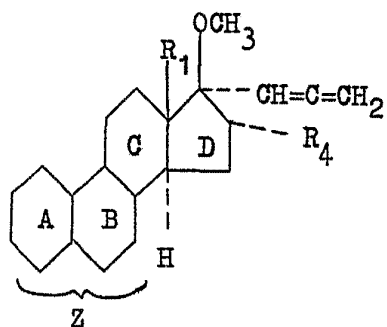
*Solicitante:* SANDOZ AG., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

Esta invención está relacionada con esteroides  
sustituídos y particularmente con la preparación de  
17  $\alpha$ -(alquilo inferior)-alenil-carbinoles.

De acuerdo con nuestra invención proporcionamos  
5. un procedimiento para la producción de un compuesto de fórm



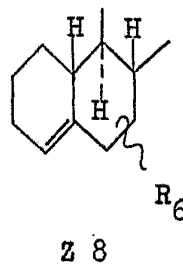
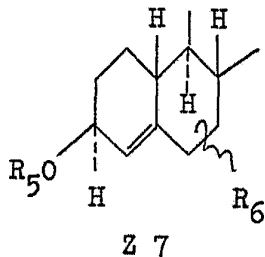
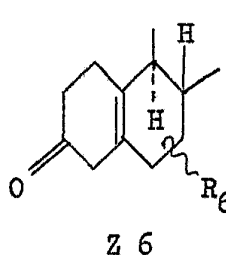
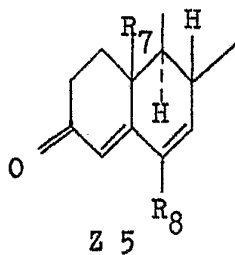
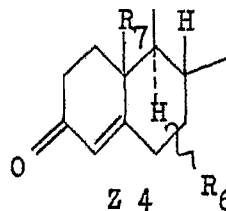
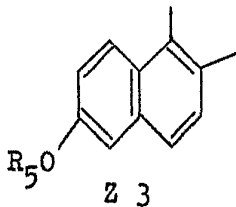
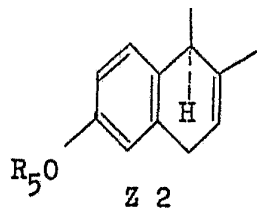
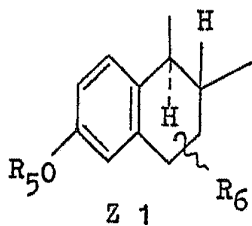
mula Iq:



Iq

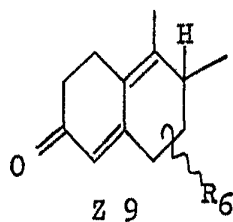
en donde  $R_1$  representa un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o alcoóxi con 2 a 4 átomos de carbono,  $Z$ , que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa

5.

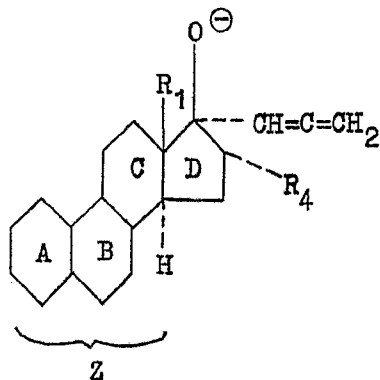




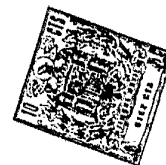
6



5. en donde  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_6$  representa hidrógeno, un grupo  $6\alpha$ -metilo o un grupo  $7\alpha$ -metilo,  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y  $R_8$  representa hidrógeno, halógeno con un peso atómico de 19 a 36, o un grupo metilo, e
10. i) cuando los anillos A y B están representados por Z 4, Z 6, Z 7 ó Z 8, en donde  $R_6$  representa hidrógeno,  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces  $R_4$  representa hidrógeno.
15. ii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, y  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, entonces  $R_1$  representa un grupo alquilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono,
20. iii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, entonces  $R_4$  y  $R_6$  representan cada una hidrógeno, tratando un compuesto correspondiente conteniendo un anión de fórmula In:



In

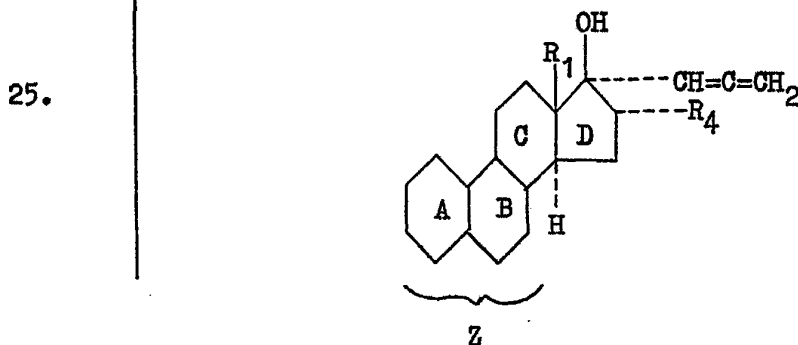


en donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $Z$  son como definidos más arriba, con un agente de metilación.

5. El agente de metilación puede comprender un grupo metilo ligado a un grupo de partida y puede ser, por ejemplo, constituido por un haluro de metilo, de preferencia yoduro de metilo. El agente de metilación se usa de preferencia en exceso, por ejemplo a razón de desde 1 a 50 equivalentes de agente de metilación por equivalente del anión de fórmula In.

10. Algunas de las estructuras de anillos A B de los compuestos de fórmula Iq representadas por  $Z$  pueden ser afectadas por las condiciones de reacción usadas. Por lo tanto, se prefiere proteger estas estructuras  $Z$  que serían afectadas por las condiciones de reacción arriba mencionadas, valiéndose de grupos de protección típicos estables a las condiciones de reacción empleadas. Tales grupos de protección fácilmente se transforman en las formas  $Z$  deseadas por medio de procedimientos conocidos. Así, en las reacciones de arriba y en reacciones descritas aquí más abajo y destinadas a la producción de compuestos que contengan el anión de fórmula In, las estructuras  $Z$ , en aquellos casos en que se disponga de estructuras protegidas, pueden tener la forma no protegida o, de preferencia, protegida.

El compuesto conteniendo el anión de fórmula In puede producirse tratando un compuesto correspondiente de fórmula Ih:



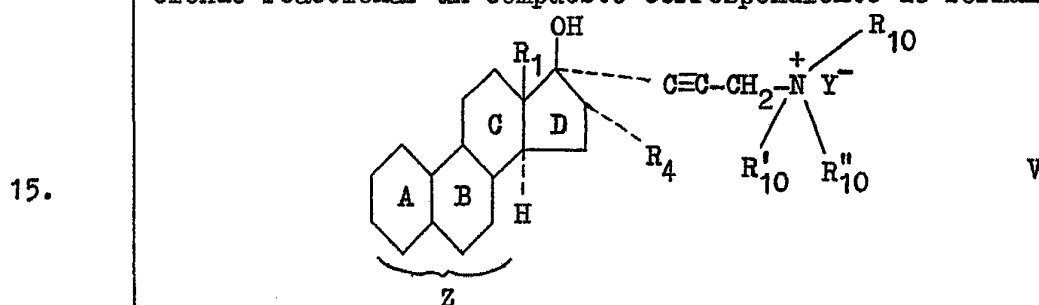
Ih



5. en donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $Z$  son como definidos más arriba, con una base fuerte, por ejemplo amida de sodio o de potasio en amoniaco líquido, o metil-litio en éter dietílico. La reacción con una base fuerte puede efectuarse a temperaturas situadas entre aproximadamente  $-30^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $+30^\circ\text{C}$ , usando de 1 a 1,2 equivalentes de base fuerte por equivalente del compuesto de fórmula  $\text{Ih}$ .

10. Las técnicas de recuperación convencionales destinadas a la recuperación de materiales similares pueden emplearse para la obtención de los compuestos de fórmula  $\text{Iq}$  de las mezclas de reacción, por ejemplo cristalización, cromatografía de columna o de capa etc.

Los compuestos de fórmula  $\text{Ih}$  pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula  $\text{V}$ :

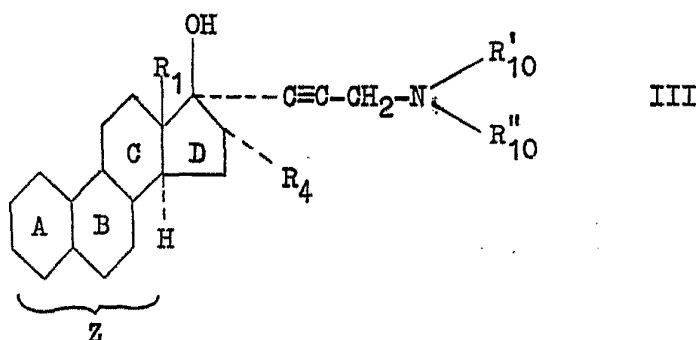


20. en la que  $R_1$ ,  $R_4$  y  $Z$  son como definidos más arriba,  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o pueden estar unidas para formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino o piperidino,  $R_{10}$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, e  $\text{Y}^-$  representa un grupo de partida nucleófila, con un reactivo de hidruro de metal complejo en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

25. En este procedimiento, el reactivo de hidruro de metal complejo puede ser, por ejemplo, hidruro de litio-alumi-



5. nio, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de aproximadamente  $-80^{\circ}$  a  $+80^{\circ}\text{C}$ . El disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción puede ser, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano. La temperatura y el disolvente particular no son críticos en esta reacción. El grupo  $\text{Y}^-$  nucleófilo puede ser, por ejemplo, un ión de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. En el procedimiento a) los símbolos  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}'_{10}$  y  $\text{R}''_{10}$  de preferencia son iguales y preferentemente son todos grupos metilo.
10. Los compuestos de fórmula V pueden prepararse reaccionando un compuesto correspondiente de fórmula III:



en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}'_{10}$ ,  $\text{R}''_{10}$  y  $\text{Z}$  son como definidos arriba con un compuesto de fórmula VI,

15.

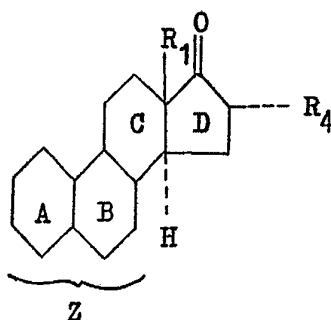


VI

en donde  $\text{R}_{10}$  tiene el significado arriba indicado, e  $\text{Y}'$  representa un grupo que corresponde a  $\text{Y}^-$  tal como se define más arriba, en un disolvente inerte a las condiciones de la reacción, por ejemplo acetona, a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ .

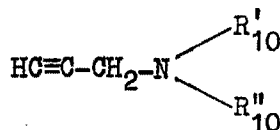
20. La temperatura y el disolvente no son críticos.

Los compuestos de fórmula III pueden elaborarse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II,



II

en donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $Z$  son como arriba definidos, con un compuesto de fórmula IV,



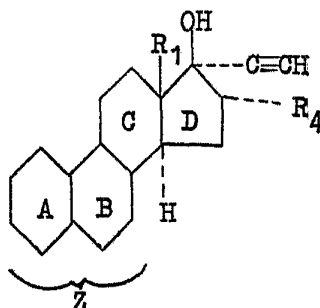
IV

5. en donde  $X$  representa  $\text{Li}$ ,  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ,  $-\text{MgBr}$ ,  $-\text{MgI}$ ,  $\frac{\text{Al}}{3}$  ó  $\frac{\text{Zn}}{2}$ , y  $\text{R}'_{10}$  y  $\text{R}''_{10}$  tienen el significado arriba indicado, e hidrolizando el producto de la reacción resultante.

10. La reacción de los compuestos de fórmulas II y IV puede efectuarse en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción a una temperatura de  $-30^\circ$  a  $+100^\circ\text{C}$ , de preferencia a una temperatura de  $-20^\circ$  a  $+50^\circ\text{C}$ . La hidrólisis puede efectuarse en forma típica en un medio acuoso neutro o básico, por ejemplo agua o una solución saturada de cloruro de amonio. El disolvente usado para la reacción de los compuestos de fórmulas II y IV variará dependiendo de la porción metálica del compuesto de fórmula IV. Así, por ejemplo, cuando  $X$  representa  $-\text{MgBr}$ ,  $-\text{MgI}$  o  $\text{Li}$ , el disolvente puede ser éter dietílico o tetrahidrofurano, y cuando  $X$  representa  $-\text{Na}$ , el disolvente puede ser amoniaco líquido/éter dietílico, amoniaco líquido/tetrahidrofurano, dioxano, piridina o dioxano/piridina.
15. Las temperaturas y disolventes usados en la reacción no son críticos.
- 20.

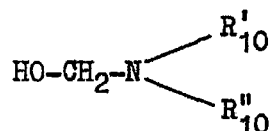


Los compuestos de fórmula III también pueden elaborarse mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula VIII,



VIII

5. en donde  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $Z$  y las condiciones son como se definen más arriba en relación con la fórmula Ih, con un compuesto de fórmula IX,



IX

10. en donde  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$  tienen los significados arriba indicados, bajo las condiciones de reacción según Mannich.

15. La reacción se efectúa de preferencia en presencia de iones de  $Cu^+$  y pequeñas cantidades de ácido débil, por ejemplo ácido acético, a una temperatura de 10° a 80°C, de preferencia 50° a 70°C, en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano.

20. Algunos de los compuestos de fórmulas II, IX y VIII son conocidos y pueden prepararse según métodos revelados en la literatura; aquellos compuestos de fórmulas II, IX y VIII no específicamente revelados en la literatura pueden prepararse según métodos análogos a los conocidos para la producción de materiales conocidos.

Los compuestos de fórmulas IV y VI son conocidos y pueden prepararse mediante métodos descritos en la literatura.



- Los métodos de protección para aquellas estructuras Z y Zs que requieren protección, por ejemplo las estructuras conteniendo grupos carbonilo e hidroxilo, son bien conocidos en la literatura, por ejemplo el Capítulo 1, titulado "The Protection of Carbonyl and Hidroxyl Groups" por John F.W.Keana en "Steroid Reactions, an Outline for Organic Chemists" por Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco (1963).
- 5.
- Los compuestos de fórmula I q poseen actividad farmacológica. Particularmente, aquellos compuestos en donde Z es Z1 a Z3, poseen actividad estrógena en la rata como se ha determinado mediante el método descrito en *Endocrinology* 65 (1959) y *Am.J.Physiol.* 189, 355 (1957). Los compuestos de fórmula Iq en donde Z es Z4 a Z9, poseen actividad progestacional como lo indica el método descrito basicamente en *Endocrinology* 63, 464 (1958). Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula Iq está indicado como agentes para el control de la fertilidad.
- 10.
- 15.
- Los compuestos de fórmula Iq pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable u otros adyuvantes típicos que se deseen y pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, o soluciones, o parentericamente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y del compuesto particular que se use. Sin embargo, por lo general la dosificación indicada es de aproximadamente 0,01 mg a 10 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas igualmente, por ejemplo dos veces al día, o en forma de preparaciones de acción prolongada. Los expertos en la materia podrán apreciar que la cantidad de la dosificación diaria depende del peso del cuerpo.
- 20.
- 25.
- 30.



Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

5. Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas típicas de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:

Ingredientes

Partes por peso

Compuesto de fórmula Iq

10.	por ejemplo 3,17 <sup>β</sup> -dimetoxi-17 <sup>α</sup> -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno	2,5
	Tragacanto	2
	Lactosa	87
	Almidón de maíz	5
15.	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5

- Los Ejemplos siguientes, en los que las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y los espectros de resonancia magnética nuclear han sido medidos a 60 megaciclos por segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>, usando tetrametil-silano como norma, ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna. Los valores están indicados en partes por millón, disminución de la intensidad del campo.
- 20.

EJEMPLO 1: 3,17<sup>β</sup>-dimetoxi-17<sup>α</sup>-propadienilestra-1,3,5(10)-trieno

25. Etapa 1: 17<sup>α</sup>-dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17<sup>β</sup>-ol

30. Una mezcla de 15,8 g de 17<sup>α</sup>-etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17<sup>β</sup>-ol, 15,0 cc de dimetilaminometanol, 500 mg de cloruro cuproso, 8,5 cc de ácido acético glacial y 125 cc de



dioxano se mantiene a 70° durante 5 horas. Luego se añade agua helada, se ajusta el pH a 10, y el producto de esta Etapa (1) se extrae con éter. Se obtiene una espuma.

$$[\alpha]_D^{20} = -8,84^\circ (c = 1, CHCl_3).$$

5. Etapa 2: Metoyoduro de 17 $\alpha$ -dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol

Una mezcla de 10,0 g del producto de la Etapa 1, 290 cc de acetona y 87 cc de yoduro de metilo, se mantiene a 0° durante 24 horas. El producto de esta Etapa (2) se separa en forma cristalina y es aislado mediante filtración. P.F.

10.

237-239°.

- Etapa 3: 17 $\alpha$ -propadienil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol

A una suspensión de 3,006 g del producto de la Etapa 2 en 65 cc de tetrahidrofurano anhidro, se le añaden, a -75°, 11,25 cc de una solución 0,525 molar de hidruro de litio-aluminio/tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 2 horas a -10°, durante cuyo tiempo se obtiene una solución clara; finalmente se mantiene esta solución a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar nuevamente a 0°, se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el producto del título se extrae con éter. Se obtiene un rendimiento cuantitativo (de extremo a extremo, Etapas 1, 2 y 3) de material cristalino. P.F. 129,5-130,5°,  $[\alpha]_D = +7,18^\circ (c = 1, CHCl_3)$ .

15.

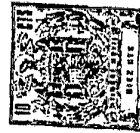
20.

- Etapa 4: 3,17 $\beta$ -dimetoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno

A una solución de amida de litio en amoniaco líquido (preparada de 73,5 mg de litio y 26 cc de amoniaco) se le añade una solución de 3,24 g de 17 $\alpha$ -propadienil-3-metoxiestra-

25.

30.



- 1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol en 50 cc de éter dietílico. Después de 2 horas a la temperatura de reflujo del amoniaco, se añaden 2,5 g de yoduro de metilo y se deja escapar el amoniaco. La adición de 50 cc de agua y la separación de la fase de éter (y lavados de éter), seguidas por la evaporación de las soluciones etéreas secadas, proporciona el compuesto del título, 3,17 $\beta$ -dimetoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno.

EJEMPLO 2:

- De modo análogo al Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados, en cantidades aproximadamente equivalentes (usando técnicas de protección si se requiere), se obtienen los compuestos siguientes:

- a) 17 $\beta$ -metoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-4-en-3-ona
- b) 13-etil-17 $\beta$ -metoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-4-en-3-ona
- c) 17 $\beta$ -metoxi-7 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propadienilestra-4-en-3-ona.

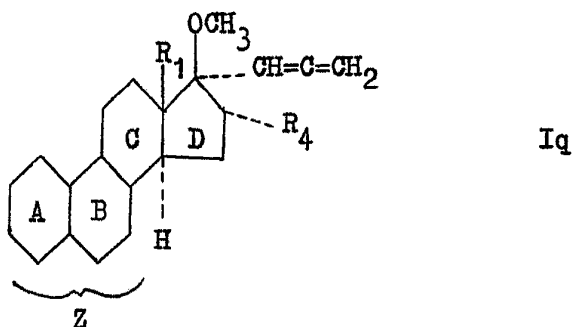
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el nº 778.777 de 25 de noviembre de 1.968 y a una solicitud presentada en Suiza con el nº 16.955/69 de 13 de noviembre de 1.969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17 $\alpha$ -(ALQUILO INFERIOR)ALENIL-CARBINOLES; caracterizándose por lo siguiente:

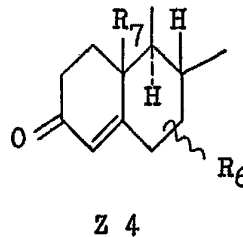
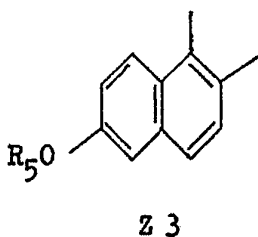
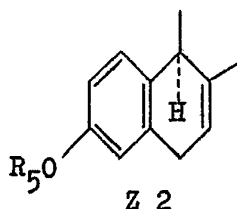
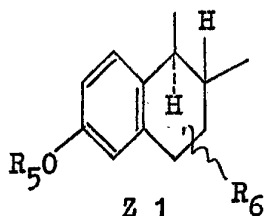
30.



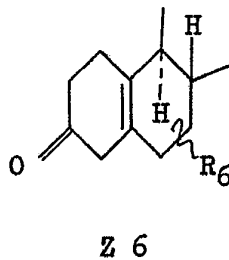
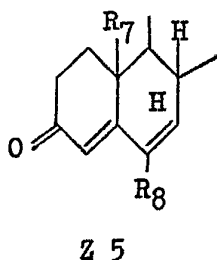
1.- Procedimiento para la obtención de  $17\alpha$ -(alquilo inferior)alenil-carbinoles de fórmula Iq:



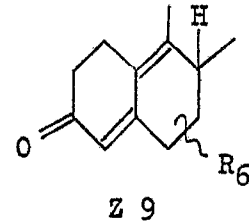
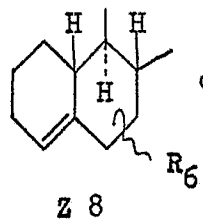
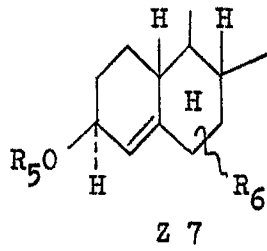
5. en donde  $R_1$  representa un grupo alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcaniloxi conteniendo de 2 a 4 átomos de carbonos, Z, que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa



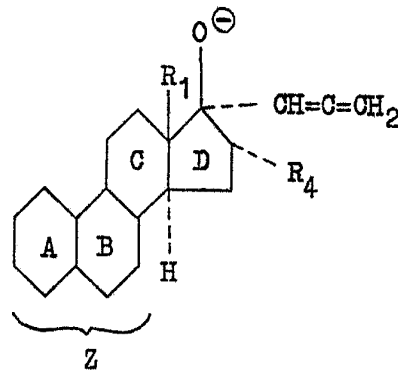
10.



387605



- en donde  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_6$  representa hidrógeno, un grupo  $6\alpha$ -metilo o un grupo  $7\alpha$ -metilo,  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y  $R_8$  representa hidrógeno, halógeno con un peso atómico de 19 a 36, o un grupo metilo e
5. i) cuando los anillos A y B están representados por Z 4, Z 6, Z 7 ó Z 8, en donde  $R_6$  representa hidrógeno,  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces  $R_4$  representa hidrógeno, ii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, y  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,
10.  $R_4$  representa hidrógeno, entonces  $R_1$  representa un grupo alquilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, iii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, entonces  $R_4$  y  $R_6$  representan, cada una, hidrógeno, caracterizado porque comprende
15. tratar un compuesto correspondiente conteniendo un anión, de fórmula In:
- 20.



In



387605

- 15 -



5. en donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $Z$  son como definidos más arriba, con la restricción adicional de que  $Z$  está en forma protegida cuando es necesario, con un agente de metilación, preferentemente un haluro de metilo en exceso, y, cuando en el producto resultante  $Z$  está en forma protegida, desprotegiendo de tal forma.

2.- Procedimiento para la obtención de  $17\alpha$ -(alquilo inferior)alenil-carbinoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUN. 1973

SANDOZ A.G.

J. GÓMEZ ACESS Y MODEY

p. Firmado: L. García Forastado